

JP1029266

Publication Title:

BONE ADHESIVE

Abstract:

Abstract of JP1029266

PURPOSE:To enhance the shape adaptability to a living body and pressure resistance, by containing at least one kind of a physiological saline solution, Ringer's solution and artificial plasma in a mixture consisting of a predetermined calcium phosphate powder and saturated carboxylic acid. CONSTITUTION:At least one kind of a component selected from a physiological saline solution, Ringer's solution and artificial plasma is contained in a mixture consisting of a calcium phosphate powder, which consists of tricalcium phosphate [alpha-Ca₃(PO₄)₂] and tetracalcium phosphate [Ca₄O(PO₄)₂] and saturated carboxylic acid having two or more carboxylic groups. The calcium phosphate powder is pref. prepared by dehydrating and thermally decomposing hydroxyapatite wherein a mol ratio of calcium and phosphorus is 1.66-1.68 at high temp. of 1,350 deg.C or more, pref., 1,500 deg.C or more in the atmosphere, pref., in an inert gas atmosphere of nitrogen or argon and grinding the resulting composition. Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

Courtesy of <http://v3.espacenet.com>

⑫ 公開特許公報 (A)

昭64-29266

⑬ Int.CI.⁴

A 61 L 25/00
 C 04 B 12/02
 28/02
 !(C 04 B 28/02
 28:04)

識別記号

府内整理番号

A - 6779-4C
 8317-4G
 6512-4G

⑭ 公開 昭和64年(1989)1月31日

6512-4G 審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑮ 発明の名称 骨接着剤

⑯ 特願 昭62-185541

⑰ 出願 昭62(1987)7月27日

⑮ 発明者	高木 茂栄	千葉県習志野市津田沼3丁目7番7号
⑮ 発明者	奥 隆 司	千葉県船橋市芝山6丁目61番2-112号
⑮ 発明者	茂 啓二郎	千葉県習志野市津田沼3丁目7番1-102号
⑮ 発明者	久保田 喜文	千葉県船橋市新高根3丁目27番1-404号
⑮ 発明者	宍倉 勉	千葉県千葉市源町208番3号
⑯ 出願人	住友セメント株式会社	東京都千代田区神田美土代町1番地
⑯ 代理人	弁理士 倉持 裕	外1名

明細書

ルボン酸若しくはカルボキシル基を3個有する饱和三塩基酸のいずれかである特許請求の範囲第1項記載の骨接着剤。

1. 発明の名称 骨接着剤

2. 特許請求の範囲

(1) 燃酸三カルシウム [$\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$] と燃酸四カルシウム [$\text{Ca}_2\text{O}(\text{PO}_4)_2$] からなる燃酸カルシウム粉末とカルボキシル基を2個以上有する饱和カルボン酸との混合物に、生理食塩液、リソゲル液、人工血漿の中から選択された少なくとも1種を含んでなる組成であることを特徴とする骨接着剤。

(2) 前記燃酸三カルシウムと燃酸四カルシウムからなる燃酸カルシウム粉末は、カルシウムと燃のモル比が1.66~1.68であるハイドロオキシアバタイトを1350°C以上の高温で脱水熱分解させ粉砕したものである特許請求の範囲第1項記載の骨接着剤。

(3) 前記カルボキシル基を2個以上有する饱和カルボン酸は、饱和ジカルボン酸、ヒドロキシカ

ルボン酸若しくはカルボキシル基を2個以上有する饱和カルボン酸のいずれかである特許請求の範囲第1項記載の骨接着剤。

(4) 前記燃酸三カルシウムと燃酸四カルシウムからなる燃酸カルシウム粉末に対する、前記カルボキシル基を2個以上有する饱和カルボン酸の量の割合は、10~60重量%の範囲である特許請求の範囲第1項記載の骨接着剤。

(5) 前記燃酸三カルシウムと燃酸四カルシウムからなる燃酸カルシウム粉末に対する、前記の生理食塩液、リソゲル液、人工血漿の中から選択された少なくとも1種の添加量割合は、20~60重量%であることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載の骨接着剤。

(6) 特許請求の範囲第1項記載の組成物は硬化した後の硬化体組成がハイドロオキシアバタイトであることを特徴とする骨接着剤。

3. 発明の詳細な説明

【産業上の利用分野】

本発明は、磷酸カルシウム系を用いた骨接着剤に関する。特に、整形外科、口腔外科等の外科分野において、骨充填、骨修復材として使用される自家骨片や生体用金属、セラミックス材などの生体材料を患部に接着させるために用いられる骨接着剤に関する。

[従来の技術]

従来より、整形外科分野において自家骨片や生体用金属、セラミックス材料などの生体材料を骨欠損部に充填したり、骨と接合させたりするために、自己重合性メチルメタクリレート系樹脂を用いていたが、この方法では用いられる自己重合性のメチルメタクリレート系樹脂が重合時の発熱により周囲組織を壊死させたり、又、未反応モノマーの溶出により生体組織の炎症などにより、骨接着剤としては、生体親和性に劣り満足できるものでなかった。このため、このような骨接着剤としては、使用する材料の成分が骨や歯と同一若しくは類似成分からなる物質が好ましいとして、磷酸カルシウム系のセメントが注目されてきた。例え

る。更に、本発明の目的は、自家骨片や生体用金属体、セラミックス材などの生体材料を骨に接着させる際に、付着性にすぐれ、同時に部位の形状に合わせた賦形性を有する骨接着剤を提供することである。また、本発明の目的は、骨接着の際に、生体によく適応する賦形性がすぐれ、同時に耐圧性にもすぐれる骨接着剤を提供することである。

[発明の構成]

[問題点を解決するための手段]

本発明の骨接着剤は、上記の技術的な課題の解決のために、磷酸三カルシウム [$\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$] と磷酸四カルシウム [$\text{Ca}_4\text{O}(\text{PO}_4)_3$] からなる磷酸カルシウム粉末とカルボキシル基を2個以上有する饱和カルボン酸との混合物に、生理食塩液、リンゲル液、人工血漿の中から選択された少なくとも1種を含んでなる組成物を提供するものである。本発明に使用される磷酸三カルシウムと磷酸四カルシウムからなる磷酸カルシウム粉末は、カルシウムと磷のモル比が 1.66 ~ 1.68 であ

れば、特公昭61-9265号公報に記載の発明では、 α -磷酸三カルシウムに酸を添加して水硬性反応を行なうことを特徴とするセメントが開示されているが、この方法では、硬化時間を自由にコントロールできず、水和凝結反応だけでは、接着力、耐圧強度等の物理的特性が十分でなく、また、臨床応用においては、部位の形状に合わせた賦形性に劣っている。

[発明が解決しようとする問題点]

本発明の技術的に解決するための課題は、骨充填材、骨修復材として用いられる自家骨片や生体材料を骨に接着させる際に、付着性にすぐれ、部位の形状に合わせた賦形性があり、耐圧強度にすぐれ、しかも、生体に無害で親和性のすぐれた骨接着剤を提供することにある。従って、本発明の目的は、臨床応用において、硬化までの時間を調節することができ、作業性の容易な骨接着剤を提供することである。また、本発明の目的は、生体への適応性にすぐれ、かつ骨充填材、骨修復材として自硬性のある骨接着剤を提供することであ

るハイドロオキシアバタイトを、大気中好ましくは空素若しくはアルゴン等の不活性ガス雰囲気中で 1350°C 以上、より好適には 1500°C 以上の高温で脱水熱分解させ粉碎したものが好適である。亦、そのカルボキシル基を2個以上有する饱和カルボン酸は、饱和ジカルボン酸、ヒドロキシカルボン酸若しくはカルボキシル基を3個有する饱和三塩基酸のいずれかであるものが好適である。その磷酸三カルシウムと磷酸四カルシウムからなる磷酸カルシウム粉末に対する、前記カルボキシル基を2個以上有する饱和カルボン酸の量の割合は 1.0 ~ 6.0 重量% の範囲であることが好適である。前記磷酸三カルシウムと磷酸四カルシウムからなる磷酸カルシウム粉末に対する生理食塩液、リンゲル液、人工血漿の中から選択された少なくとも1種の添加量割合は、2.0 ~ 6.0 重量% であることが好適である。本発明の骨接着剤組成物は、硬化した後の硬化体組成はハイドロオキシアバタイトであるものである。

本発明による骨接着剤の組成は、次のようなものである。即ち、磷酸三カルシウム [α -Ca₃(PO₄)₂] と磷酸四カルシウム [Ca₄O(PO₄)₃] からなる磷酸カルシウム粉末とカルボキシル基を2個以上有する飽和カルボン酸との混合物に、生理食塩液、リンゲル液、人工血漿の中から選択された少なくとも1種を含んでなる組成物である。磷酸三カルシウム [α -Ca₃(PO₄)₂] と磷酸四カルシウム [Ca₄O(PO₄)₃] からなる磷酸カルシウム粉末は、水和反応して自硬するものである。これに対して、カルボキシル基を2個以上有する飽和カルボン酸との混合物は、この硬化する時間を制御することができることを見出した。また、更に、生理食塩液、リンゲル液、人工血漿の中から選択された少なくとも1種を含んでなることにより、生体適合性をより良いものとすることができることを見出したものである。

本発明に使用される磷酸三カルシウムと磷酸四カルシウムからなる磷酸カルシウム粉末は、好適には、カルシウムと磷のモル比が1.66～1.

間の調整や賦形性の点で満足するものが得られなかった。

この場合、本発明で用いられる粉体の原料として、カルシウムと磷のモル比が、1.66～1.68であるハイドロオキシアバタイトを用いる理由は、熱分解して得られる α -Ca₃(PO₄)₂ と Ca₄O(PO₄)₃ の割合が2対1の時、水和反応後ハイドロオキシアバタイトを完全に生成することができるためである。例えば、Ca/P比が1.66以下では、熱分解物の α -Ca₃(PO₄)₂ の割合が多くなり、水和反応後のアバタイト硬化体はカルシウム欠損型のアバタイトとなる又1.68以上では熱分解物の中に酸化カルシウムが含まれ、この酸化カルシウムは生体材料として使用する際に刺激が強く使用することができない。以上の理由により Ca/P = 1.66～1.68とした。

この原料ハイドロオキシアバタイトを、大気中好ましくは空素若しくはアルゴン等の不活性ガス雰囲気中で1350°C以上、より好適には1500°C以上の高温で脱水熱分解させることにより、

68であるハイドロオキシアバタイトを、大気中好ましくは空素若しくはアルゴン等の不活性ガス雰囲気中で1350°C以上、より好適には1500°C以上の高温で脱水熱分解させ粉碎したものである。これは乾式法によって別々に得られる磷酸三カルシウム、磷酸四カルシウムを混合して用いるものではない。

即ち、本発明に使用される磷酸三カルシウムと磷酸四カルシウムからなる磷酸カルシウムは、ハイドロオキシアバタイトを高温で脱水熱分解したもの粉碎したのであるため、磷酸三カルシウムと磷酸四カルシウムは均一に分散混合されており骨接着剤としたとき均一な反応が生じ、均一なハイドロオキシアバタイトの生成が認められ、そのために、硬化時間の調整が容易であり、かつ賦形性に優れている骨接着剤が得られる。これに対して、従来用いられた乾式法で得られる磷酸三カルシウムと磷酸四カルシウムを混合した磷酸カルシウムでは、反応速度が異なるため、骨接着剤としたときに、均一な反応が起こらず、反応硬化時

得られる磷酸三カルシウムと磷酸四カルシウムの混合物を本発明の骨接着剤の主成分とする。即ち、焼成温度が1350°C以上以下では、完全に分解反応を起こさせ、ハイドロオキシアバタイトを含まない磷酸三カルシウムと磷酸四カルシウムの混合物を得ることができない。

このような原料ハイドロオキシアバタイトは、公知の湿式法で製造できる。

本発明の骨接着剤に用いる主成分粉体は、上記のハイドロオキシアバタイトを高温で脱水熱分解したもの粉碎したものである。得られた粉体では、磷酸三カルシウムと磷酸四カルシウムは均一に分散混合されており骨接着剤としたとき均一な反応が生じ、均一なハイドロオキシアバタイトの生成が認められ、硬化時間の調整が容易であり、賦形性に優れている。

この本発明に用いられる磷酸三カルシウムと磷酸四カルシウムからなる粉体は、上記のようなハイドロオキシアバタイトを焼成し、脱水熱分解後に、粉碎機を用いて粉碎し、特に88μm以下の

粒径に粒度調整することが好ましい。

本発明の骨接着剤に硬化時間調節のために添加される前記のカルボキシル基を2個以上有する飽和カルボン酸は、飽和ジカルボン酸、ヒドロキシカルボン酸若しくはカルボキシル基を3個有する飽和三塩基酸のいずれかであるものが好適である。その磷酸三カルシウムと磷酸四カルシウムからなる磷酸カルシウム粉末に対する、前記カルボキシル基を2個以上有する飽和カルボン酸の量の割合は10～60重量%の範囲であることが好適である。より好適には20～40重量%の範囲で混合した混合物とする。

本発明の骨接着剤の製造は、次のようにして行なわれる。

本発明の骨接着剤の製造のために用いられる原料の1つの、カルシウムとリンのモル比が1.66～1.68であるハイドロオキシアバタイトは、例えば、公知の湿式法で得ることができる。このハイドロオキシアバタイトを大気中好ましく

好適であり、場合により必要でもある。一方、不飽和カルボン酸を用いると、混練のときに粘性が高くなり、作業性の点から、好ましくない。

即ち、本発明の骨接着剤は、飽和カルボン酸を用いることにより、硬化後ハイドロオキシアバタイトとして硬化することを特徴としているものである。

上記の飽和カルボン酸の添加量は、前記の磷酸三カルシウムと磷酸四カルシウムからなる磷酸カルシウム粉体に対して10～60重量%，好適には20～40重量%である。この範囲、10重量%より低い添加量では、混練液を添加したときに硬化時間がはやすぎ、臨床適用に困難をきたす。また、添加量が60重量%を超えると、硬化時間が長くなり過ぎ、或いは硬化が困難になり、即ち、賦形性が極端に悪化する。

上記の混練液は、生理食塩液、リンゲル液、人工血漿から適宜に選択される1種以上のものであり、いずれも生体に対する害もなく安全性の高いものである。この中で人工血漿としてはデキスト

は空素若しくはアルゴン雰囲気中で1350℃以上、好ましくは、1500℃以上の高温で焼成し、脱水熱分解した後、粉碎機を用いて粉碎する。この場合に、特に88μm以下の粒径に粒度を調整することが好ましい。粉碎時に、予め使用飽和カルボン酸を添加しておくことが好適である。更に、得られた混合粉体を、生理食塩液、リンゲル液、人工血漿から適宜に選択される1種以上のものからなるものを混練液として、混練すると、本発明の骨接着剤が得られる。

本発明で使用する上記のカルボキシル基を2個以上有する飽和カルボン酸には、例えば、シウ酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸などの飽和カルボン酸、若しくは、リンゴ酸、酒石酸などのヒドロキシジカルボン酸、若しくはクエン酸、イソクエン酸などのカルボキシル基を3個有する飽和カルボン酸を用いることが好適である。このカルボキシル基を2個以上有する飽和カルボン酸は、上記の磷酸三カルシウムと磷酸四カルシウムの磷酸カルシウム粉体に予め混合しておくことが

ラン、ポリビニルピロリドンの液が好ましい。これらの生体添加剤は、上記の磷酸三カルシウムと磷酸四カルシウムからなる磷酸カルシウム粉体100重量部に対して20～60重量部添加される。添加量が20重量部より少ないと混練が充分でなく、60重量部より多いと硬化時間の調整が困難になり、亦賦形性にも劣るものとなる。

本発明の骨接着剤は、例えば、複雑骨折における骨片の接着、人工生体材料の欠損部への充填、補填の際の接着などに適用できる。

次に本発明の骨接着剤を具体的に実施例により説明するが、本発明はそれらによって限定されるものではない。

[実施例1]

磷酸三カルシウムと磷酸四カルシウムの混合物の製造

公知の（水酸化カルシウム懸濁液に磷酸を滴下する）湿式法により、カルシウムとリンのモル比が1.66のハイドロオキシアバタイトを合成

し、濾過乾燥後 $150\text{ }\mu\text{m}$ 以下の粉末を得た。このハイドロオキシアバタイト粉末をアルゴンガスで置換した電気炉内で 1500°C で約 5 時間焼成熱分解させた。この熱分解物を X 線回折により同定し、生成相が磷酸三カルシウムと磷酸四カルシウムであることを確認した。次にこの熱分解物を小型ポットミルで粉碎し、 $88\text{ }\mu\text{m}$ 以下に粒度調整した。

[実施例 2]

本発明による骨接着剤の製造

実施例 1 で製造した磷酸三カルシウムと磷酸四カルシウムからなる粉末 100 g に対して、クエン酸 40 g を混合した。この混合物に対して生理食塩水 35 g を添加して 1 分間混練した後、硬化時間、付着強さ、1 日経過後の圧縮強度の試験を実施した。上記のようにして硬化した硬化体を X 線回折で同定してみると、すべてハイドロオキシアバタイト結晶であることが分かった。また、市販のボーンセメントと比較するため、硬化時間、付着強度、1 日後の圧縮強度を測定した。その結果を第 1 表に示す。

結果を第 1 表に示す。

第 1 表

	硬化時間	付着強度	圧縮強度
本発明骨接着剤	10 分	10.0 kg f/cm^2	120 MPa
市販ボーンセメント	5 分	7.5 kg f/cm^2	76 MPa

[実施例 3]

本発明による骨接着剤の製造

実施例 2 で用いたと同じ配合組成の骨接着剤を犬の大腸骨骨幹部に入為的に欠損部を作り、その欠損部と同一形状に成形して充填した。2 週間経過後、患部には炎症反応は見られず、また、骨充填部にも炎症はなく、骨接着剤としての機能を充分に果たしていることが肉眼的に確認できた。

[発明の効果]

本発明の骨接着剤は、磷酸三カルシウム [$\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$] と磷酸四カルシウム [$\text{Ca}_4\text{O}(\text{PO}_4)_3$] とからなる粉末とカルボキシル基を 2 個以上有する飽和カルボン酸の混合物に生理食塩液、リンゲル液及び人工血漿を添加することにより、第 1 に、臨床応用において、硬化までの時間を容易に

調整することができ作業性が良好であるとともに生体への適応性にも優れているものである。第 2 に、本発明の骨接着剤は、自硬性であるため、骨充填材、骨修覆材として用いられる自家骨片や生体用金属体、セラミックス材などの生体材料を骨に接着させる際に、付着性にすぐれた接着充填材を提供することができた。第 3 に、同時に、部位の形状に合わせたすぐれた賦形性を有し、耐圧強度のすぐれた充填接着材を提供することができる。以上のような種々の顯著な技術的効果が得られた。

特許出願人 住友セメント株式会社

代理人 弁理士 倉持裕（外 1 名）